

INTRAORAL PATCH TYPE FILM PREPARATION

Patent number: JP4059723
Publication date: 1992-02-26
Inventor: DANJO KAZUMI; OTSUKA AKINOBU; WAKIMOTO TAKESHI
Applicant: TOA IYAKUHHN KOUGIYOU KK
Classification:
- **International:** A61K9/70
- **European:** A61K9/00M18D
Application number: JP19900171765 19900628
Priority number(s): JP19900171765 19900628

Abstract of JP4059723

PURPOSE: To obtain a film preparation directly bondable to an intraoral affected part, having proper durability, comprising a water-soluble polymer film containing pharmaceutical activity.

CONSTITUTION: A compound having pharmaceutical activity, especially percutaneously absorbable active component, is added to a water-soluble polymer (e.g. hydroxypropyl cellulose or hydroxypropylmethyl cellulose), which is made into a film by casting method or rolling method to give an intraoral patch type film preparation. The thickness of polymer film is 0.20-0.30mm, preferably 0.24-0.26mm. By providing at least one surface of the film with an adjusting layer, a film preparation having a controlled amount of active ingredient released is obtained. Gelatin, guar gum, etc., is used as the adjusting layer for the purpose of adjusting water permeability and polyvinyl acetal diethylaminoacetate is used for adjusting pH dependence.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平4-59723

⑮ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 7 6

庁内整理番号

7038-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)2月26日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全7頁)

⑭ 発明の名称 口腔内貼着型膜製剤

⑯ 特 願 平2-171765

⑰ 出 願 平2(1990)6月28日

⑱ 発 明 者 檀 上 和 美 愛知県春日井市東野新町1-2-4

⑲ 発 明 者 大 塚 昭 信 愛知県愛知郡東郷町和合ヶ丘3-2-11

⑳ 発 明 者 脇 本 彪 大阪府東大阪市小阪本町2-10-14

㉑ 出 願 人 東亜医薬品工業株式会 大阪府大阪市天王寺区上本町7丁目3番9号
社

㉒ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外2名

明 細 書

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は口腔内に貼着・貼付し、口腔内に生ずる疾患、たとえば口内炎などの治療やその他経口投与による治療に適する膜製剤に関する。

(従来技術)

口腔内の疾患の代表的なものとして、いわゆる口内炎があげられる。口内炎の原因は外傷によるもの、内科的要因によるものと多様なものであるが、いずれも潰瘍を生じた多くのばあい炎症を生じ激しい疼痛を感じるものである。

こうした口腔内疾患の治療は原因疾患の治療と同時に、または先がけて対症療法として口腔内の患部の治療が行なわれる。

そうした口腔内疾患の対象療法としては、従来、主としてうがい薬やドロップ、トローチ、軟膏が使用されている。

また、狭心症の治療には舌下剤などが使用されている。

(発明が解決しようとする課題)

1 発明の名称

口腔内貼着型膜製剤

2 特許請求の範囲

- 1 薬理活性を有する化合物を含有する水溶性高分子フィルムからなる口腔内貼着型膜製剤。
- 2 請求項1記載のフィルムの少なくとも一方の表面に薬理活性成分の放出調整層が設けられてなる口腔内貼着型膜製剤。
- 3 アズレン系消炎剤を含有するヒドロキシプロピルセルロースフィルムからなる口腔内疾患治療用貼着型膜製剤。
- 4 請求項3記載のフィルムの少なくとも一方の表面にポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの層が設けられてなる口腔内疾患治療用貼着型膜製剤。

しかしながら、うがい薬は持続性に欠け、またドロップやトローチは溶解するまでは持続するが短時間であるほか、患部の保護という面は考慮されていない。さらに、これら従来の治療剤では患部に作用する量は極くわずかであり、殆んど量の有効成分は排出または飲み込まれてしまうため、効率の面から好ましいものはない。軟膏は局所治療という面からは優れているが、塗布量がえてして多くなり有効に作用する量が減るほか、持続性もさほど長いものではない。舌下剤も異物感や持続性の点で充分ではない。

本発明の目的の1つは、口腔内の患部に直接貼付でき、適度な持続性を有する膜製剤を提供することにある。

また、本発明の別の目的は、有効成分の放出量を調整しうる膜製剤を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明の口腔内貼着型膜製剤は、薬理活性を有する化合物（以下、薬理活性成分という）を

体も最終的には溶解してしまう。水溶性高分子として、たとえばヒドロキシプロピルセルロースなどを用いるばあいは、口中の水分によって粘着性となるため、容易に患部に直接貼付できる。

また、該薬理活性成分含有水溶性高分子フィルムの少なくとも一方の表面に薬理活性成分の放出を調整しうる層を設けるときは、薬理活性成分の徐放性の制御が容易になったり、pHなどの環境の変化により放出量を調節することが可能となる。

〔実施例〕

本発明が対象とする疾患の代表例である口腔内疾患としては、アフタ性口内炎などの種々の口内炎、歯周炎、舌炎、感染性口内炎、扁桃炎などがあげられる。

したがって、これらの疾患の対象療法に使用される各種の薬理活性成分が本発明で使用できるが、特に経皮吸収も可能な活性成分が好ましい。具体例としては、炎症を伴う疾患に対して

含有する水溶性高分子フィルムからなるものである。

さらに要すれば、該フィルムの少なくとも一方の表面に薬理活性成分の放出を調整しうる層を設けることにより、徐放性を高めたり、種類の異なる薬理活性成分の放出時間を制御したりすることができる。

〔作用〕

本発明の膜製剤は、基本的には薬理活性成分を含有する水溶性高分子フィルムからなる。

水溶性高分子を製剤において使用することは従来公知であり、顆粒剤や錠剤のコーティングあるいはカプセル剤のカプセルなどとして広く用いられている。しかし、それ自体が薬理活性成分を含有する基材となり、しかもフィルム状のものは知られていない。

本発明の膜製剤によれば、フィルム状であるため患部を覆いかつ外界から保護できる。また、水溶性の高分子を用いているから唾液などによって薬理活性成分が溶出していき、フィルム自

は各種消炎剤または消炎鎮痛剤、たとえばアズレンスルホン酸ナトリウム、グアイアズレンなどのアズレン系化合物、イブプロフェン、アスピリンなどがあげられるが、これらのみに限定されるものではない。また、細菌性の疾患に対しては各種の抗菌剤や抗生物質、たとえばテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、アセチルキタマイシン、塩酸クロルヘキシジンなどがあげられるが、これらのみに限定されるものではない。そのほか、狭心症治療剤としてニトログリセリン、硝酸イソソルビドなども使用できる。

なお、これらの薬理活性成分は単独でも、許容しうる限り2種以上併用してもよく、その量は許容範囲内で調節される。

本発明の膜製剤の基本型は、薬理活性成分を水溶性高分子に含有せしめてフィルム状にしたものである。用いる水溶性高分子は、毒性がないものであればよい。

本発明における「水溶性高分子」には、水に

溶解しうるものに限られず、水を吸収してゲル化や膨潤するものをも含む。したがって、水溶性高分子の溶解性を選択することによっても徐放性を調節することができる。水溶性高分子としては、たとえばヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などの1種または2種以上があげられるが、これらのみに限られるものではない。特にHPCやHPMCなどは水と接すると粘着性となるため口腔内粘膜などへの貼付が容易である点で好ましい。

薬理活性成分含有水溶性高分子フィルムは、たとえば水溶性高分子の溶液に薬理活性成分を混合し、フィルム化することによりえられる。溶媒としては水溶性高分子と薬理活性成分の種類に応じて適宜選定すればよいが、たとえば水、エチルアルコール、アセトンなどの1種または2種以上が好ましく用いられる。水溶性高分子としてHPCを用いるばあいは水とイソプロパノールの混合溶媒が好ましい。フィルム化の方法

としては、キャスト法、圧延法、ローラ法などが採用される。

かくしてえられる本発明の膜製剤の基本型を第1a図に示す。なお第1図および後述する第2図共、本発明の膜製剤の実施態様の概略断面図であり、紙面右側が口腔内粘膜側、紙面左側が口腔内空間側である。

第1a図は水溶性高分子フィルム(1)中に1種または2種以上の薬理活性成分(2)が含有されている薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム(3)の基本的実施態様である。

第1b図に示す実施態様は、薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム(3a)、(3b)を2層構造としたものである。水溶性高分子フィルム(1a)、(1b)および薬理活性成分(2a)、(2b)はそれぞれ同種のものでも異種のものでもよい。たとえば同種の薬理活性成分とするばあいでも水溶性高分子を異種のものとするにより放出量を調節することができる。また、水溶性高分子が同種であっても薬理活性成分をたとえば消炎剤と

抗生物質のように異種のものとするれば治療効果も向上する。もちろん、いずれとも異種のものとすることもできる。

第1c図は薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム(3a)、(3b)の間に中間層(4)を配置した実施態様である。中間層としては水不溶性のフィルムやポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(AEA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレート(HPMCP)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E(オイドラギット-E)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー-RS(オイドラギット-RS)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)などがあげられ、水溶性フィルムを用いるばあいは薬理活性成分を徐々に放出する徐放性という効果がある。

第1d図は第1a図の実施態様の口腔内空間側に外被層(5)を設けた実施態様である。外被層(5)を水不溶あるいは水難溶性のフィルムとするときは、薬理活性成分の口腔中への溶出を抑えるこ

とができ、患部へ集中させることができると共に持続性も向上する。外被層は第1b、1c図あるいはつぎの第1e図に示す実施態様にも設けることができる。この外被層としては、たとえばHPMC、オイドラギット-RS、HPMCASなどを使用することができる。また、この実施態様は経皮吸収性の薬理活性成分を用いるときに特に優れた効果を奏する。

水溶性高分子として、水との接触により直ちに粘着性を生ずるものを用いるばあいは特に必要としないが、水溶性高分子が水分により自己粘着性とならないばあいには第1e図に示すごとく粘着層(6)を粘膜側に設けてもよい。粘着層(6)は基本的に患部に粘着し、かつ薬理活性成分を透過しうるものであればよく、たとえば前記粘着性の水溶性高分子をそのまま利用することもできる。粘着層としては、前記粘着性の水溶性高分子のほか、たとえばゼラチン、アラビアゴムなどの1種または2種以上があげられる。また、粘着層は第1a図以外の他の実施態様につい

ても同様に設けることができる。

第1b～1e図に示す多層構造の膜製剤の調製は、各層を構成するフィルムをそれぞれ形成したのち貼り合せてもよいし、第1層フィルム上にさらにキャストリングしてもよい。

薬理活性成分含有水溶性高分子フィルムの厚さは水溶性高分子の種類や薬理活性成分の含量、乾燥温度などによっても異なるが、通常0.20～0.30mm、好ましくは0.24～0.26mmである。また膜製剤全体としての厚さは使用時の異物感や薬理活性成分、フィルムの安定性を考慮して、通常0.3～0.5mm、好ましくは0.34～0.40mm程度である。

本発明はさらに、薬理活性成分の放出を調整する調整層を薬理活性成分含有水溶性高分子フィルムの片面または両面に設けた膜製剤に関する。

かかる放出調整層を有する膜製剤の実施態様を第2a～2c図に基づいて説明するが、これらの実施態様のみに限られるものではない。

することもできる。

たとえば、アズレン系消炎剤をHPCに含有させた膜製剤のばあい放出量にpH依存性はないが、片面にAEA層を設けるとpH1での放出量が増加し、一方、HPMCP層を設けたばあいはpH7での放出量が増加する。AEAとHPMCPを混合したばあいはその混合比により、pH1、pH5、pH7においてラグタイムをもつ徐放性となる。

その理由は、AEAが酸性側で、HPMCPがアルカリ側でそれぞれ溶解する性質を有し、これらの両高分子フィルムの相互作用によるものと推定される。

放出調整層は原料高分子溶液を直接、薬理活性成分含有水溶性高分子フィルムに塗布して形成してもよいし、別途キャストリング法などでフィルム化したものをHPC溶液などにより貼合させてもよい。また、pH依存性は層形成時の溶媒によっても影響を受けることがある。溶媒としては、たとえばエタノール、アセトン、イソプロパノールなどがあげられるが、これらのみ

第2a図は薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム(3)の口腔内粘膜側に放出調整層(7)を設けた基本的な実施態様である。

放出調整層(7)の調整機能は、水分透過度や水への溶解速度の違いを利用した放出量の調整機能だけでなく、pHの変化に対応した放出量の調整などの機能がある。

かかる調整層は高分子物質から形成されており、前者の調整機能については分子量の調節、親水性基の種類や量の調整、層厚の調節などでその水透過度などを調整することにより達成できる。後者のpHによる放出量の調整機能は調整層の溶解性のpH依存性によるものと推定される。

水透過度の調整用には、たとえば、前記水溶性高分子のほか、ゼラチン、グアーガムなどを用いることができる。

pH依存性の調整層としては、たとえばAEA、HPMCP、オイドラギット-E、メタクリル酸コポリマー-L(オイドラギット-L)などがあげられ、それらの2種以上を混合してpH応答性を調節す

に限定されるものではない。

放出調整層の厚さは通常0.10～0.20mm、好ましくは0.15～0.20mmである。

第2b図は放出調整層(7)の上に粘着層(6)を設けた実施態様であり、第2c図は薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム(3)の両側に同じかまたは異なる放出調整層(7a)、(7b)を設け、粘膜側にさらに粘着層(6)を設けた実施態様である。口腔内空間側の調整層(7a)は第1d図に示す外被層としてもよい、また、調整層は単層に限らず同種または異種の多層としてもよいし、第1c図に示す中間層として用いてもよい。

以上に本発明の膜製剤の好ましい実施態様を説明したが、本発明はそれら以外の態様をも含むものである。

つぎに実施例をあげて本発明の膜製剤を説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

実施例1

水/イソプロパノールの1:1(重量比)の混

合溶媒にHPCを加えて充分混合し、5% HPC溶液とし、この溶液1ℓにアズレン〔化学名：グアイアズレン-3-スルホン酸ナトリウム〕2.5gを溶解した。えられたアズレン溶解HPC溶液40ℓを直径8cmのテトラフルオロエチレン製の容器に流し込み、室温にして乾燥させ、厚さ0.25mmのアズレン含有HPCフィルム（膜製剤Aという）を作製した。

実施例 2

AEAをエタノールに溶解させ、5%溶液を調製した。この溶液40ℓを実施例1と同様にしてキャストニング成形して膜厚0.12mmのAEAフィルムとした。このAEAフィルムを、5% HPC溶液より実施例1と同様にして作製したアズレン含有HPCフィルムの片面に接着し、多層膜製剤（膜製剤Bという）を作製した。

実施例 3

HPMCPをアセトンに溶解させ、5%溶液とした。この溶液40ℓを実施例1と同様にしてキャストニング成形して膜厚0.12mmのHPMCPフィルム

とした。このHPMCPフィルムを、実施例2と同様にしてアズレン含有HPCフィルムに接着し、多層膜製剤（膜製剤Cという）を作製した。

実施例 4

実施例2で調製したAEA溶液と実施例3で調製したHPMCP溶液とを2:1、1:1および1:2（いずれも重量比）で混合した混合溶液を調製し、実施例1と同様にしてキャストニング成形してそれぞれ膜厚0.12mmのAEA-HPMCP混合フィルムを作製した。この各混合フィルムを実施例2と同様にしてアズレン含有HPCフィルムに接着し、多層膜製剤を作製した。なお、AEA/HPMCPの混合比が2:1のものを膜製剤D、1:1のものを膜製剤E、および1:2のものを膜製剤Fという。

試験例 1

バドル型攪拌機を備えた1ℓのビーカーにクラーク・ラブス（Clark Labs）緩衝液500ℓを入れた浴出試験装置を用いてアズレン放出試験を行なった。

実施例1～4でそれぞれえられた膜製剤A～Fを1cm角に切断してえた試験片を両面テープで浴出試験装置の壁面に貼り付け、液温37℃、バドル回転速度100rpm、pH7.0でアズレンの放出量を経時的に観察した。なお、膜製剤B～Dは放出側と装置の壁面とを両面テープで貼り合わせた。

結果を第3図（膜製剤A）および第4図（膜製剤B～F）に示す。

試験例 2

クラーク・ラブス緩衝液のpHを1.0および5.0に変えて、試験例1と同様にしてアズレンの放出量を経時的に観察した。

結果を第5図（pH1.0）および第6図（pH5.0）に示す。

〔発明の効果〕

本発明の膜製剤によるときは、口腔内の患部に直接薬理活性成分を送り込むことができるほか、その放出量を調製することができる。さらに患部の保護も行なうことができる。

4 図面の簡単な説明

第1a～1e図および第2a～2c図はそれぞれ本発明の膜製剤の実施態様の概略断面図、第3図および第4図は試験例1におけるアズレン放出量の経時変化を示すグラフ、第5図および第6図は試験例2におけるアズレン放出量の経時変化を示すグラフである。

（図面の主要符号）

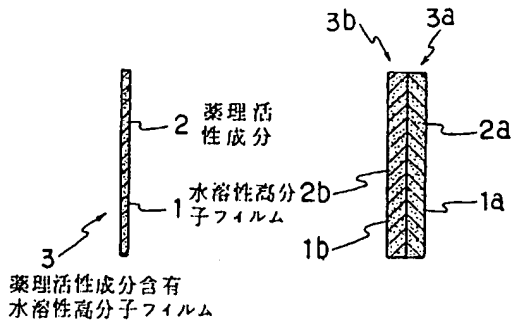
- (1)：水溶性高分子フィルム
- (2)：薬理活性成分
- (3)：薬理活性成分含有水溶性高分子フィルム
- (7)：放出調整層

特許出願人 東亜医薬品工業株式会社
代理人 弁理士 朝日奈宗太 ほか2名

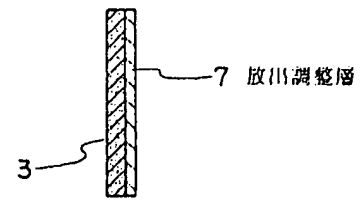


オ1a ☒

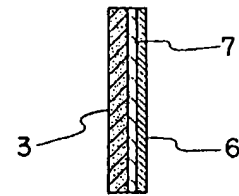
オ1b ☒



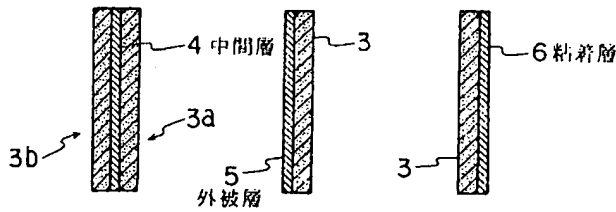
オ2a ☒



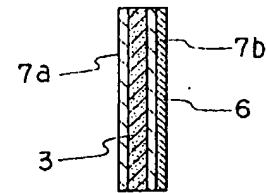
オ2b ☒



オ1c ☒ オ1d ☒ オ1e ☒

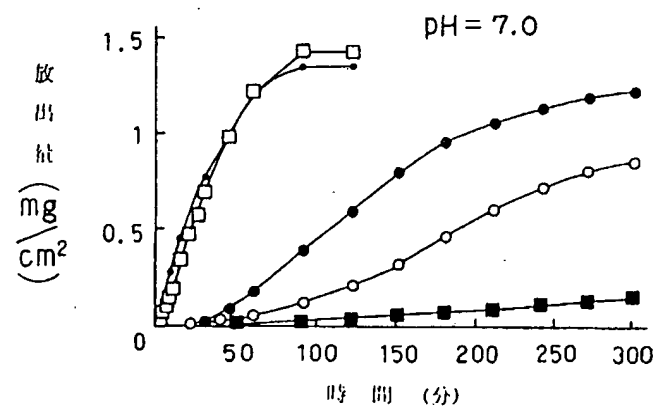
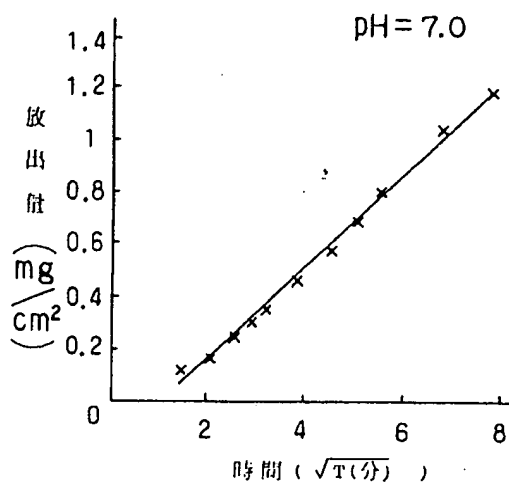


オ2c ☒



オ4 ☒

オ3 ☒



□: 膜製剤 B

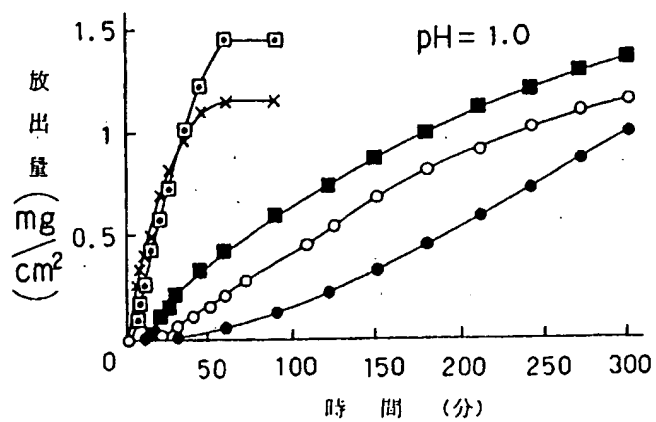
●: 膜製剤 C

■: 膜製剤 D

○: 膜製剤 E

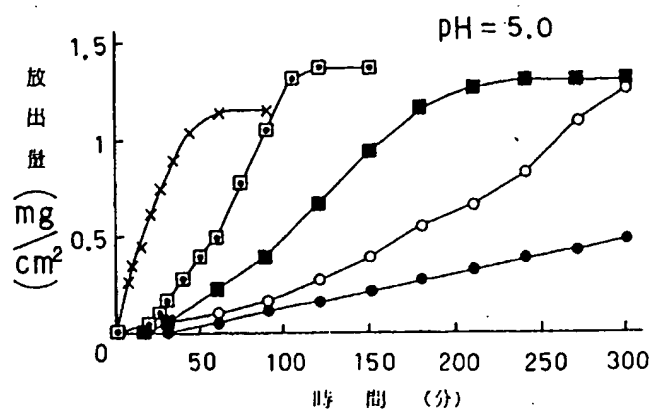
●: 膜製剤 F

チ 5 図



- x : 膜製剤 A
- : 膜製剤 B
- : 膜製剤 C
- : 膜製剤 D
- : 膜製剤 E
- : 膜製剤 F

チ 6 図



- x : 膜製剤 A
- : 膜製剤 B
- : 膜製剤 C
- : 膜製剤 D
- : 膜製剤 E
- : 膜製剤 F